

УДК: 616.62-006.6:616-07(476)

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Л.А. Державец

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», г. Минск
223040, Минский район, п. Лесной, Республика Беларусь,
e-mail: OncoBel@omr.med.by*

Современными лабораторными методами проведено исследование опухолевых маркеров, факторов роста, ангиогенеза, межклеточной адгезии в биологических жидкостях 549 больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (у 264 пациентов имелась единичная опухоль, у 285 – множественные опухолевые очаги). Проводился анализ взаимосвязи четырех показателей, максимально коррелирующих с количеством опухолевых очагов в мочевом пузыре, с выживаемостью пациентов. При проведении лог-ранк теста установлена взаимосвязь уровней UBC, sICAM, TPS, p185 в биологических жидкостях с выживаемостью ($P_{\text{лог-ранк}} < 0,05$). Содержание UBC в моче и sICAM в сыворотке крови влияет на общую, скорректированную, безрецидивную выживаемость пациентов как с единичным опухолевым очагом, так и с множественными опухолевыми очагами в мочевом пузыре. Уровень TPS в крови оказывает влияние на показатели выживаемости, но только у больных с единичным опухолевым очагом. Уровень p185 в крови значительно влияет на все виды рассчитанной выживаемости пациентов, страдающих немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Многофакторный анализ, включающий все четыре показателя, с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса выявил, что высокий уровень p185 в крови является фактором неблагоприятного прогноза безрецидивной выживаемости: при концентрации $p185 < 4,43$ нг/мл 5-летняя безрецидивная выживаемость пациентов с единичным опухолевым очагом в мочевом пузыре составила 95,9 %, при $p185 \geq 4,43$ нг/мл – 64,1 %; больных с множественными опухолевыми очагами при $p185 < 5,7$ нг/мл – 83,6 %, при $p185 \geq 5,7$ нг/мл – 30,0 % соответственно.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, выживаемость, лабораторные показатели, биологические жидкости.

LABORATORY INDICES AND SURVIVAL OF URINARY BLADDER CANCER PATIENTS

L.A. Derzhavets

*N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk
Lesnoy per., 223040, Republic of Belarus, e-mail: OncoBel@omr.med.by*

Current laboratory techniques were used for evaluation of tumor markers, growth factors, angiogenesis, intercellular adhesion in biological fluids of 349 patients with nonmusculo-invasive urinary bladder cancer (264 patients had a single tumor and 285 presented with multiple tumor foci). An analysis was made of the correlation between four indices most closely related with the number of tumor foci in the bladder, and patient survival. The log-rank test found a correlation between the levels of UBC, sICAM, TPS, p185 in biological fluids, and survival ($P_{\text{log-rank}} < 0,05$). The values of UBC in urine and sICAM in blood serum affect overall, cancer-specific, recurrence-free survivals of patients with either a single tumor focus or multiple tumor foci in the bladder. TPS blood levels affect the same survivals but only in patients with a single tumor focus. As regards p185, the level of this protein has a significant impact on all the calculated survivals of patients with nonmusculo-invasive bladder cancer. Multivariate analysis including all the four indices, with Cox proportional hazards regression model, found that a high blood level of p185 is an unfavourable prognostic factor for recurrence-free survival: with p185 concentration $< 4,43$ ng/ml, 5-year recurrence-free survival of patients with a single tumor focus in the bladder was 95,9 % and with $p185 \geq 4,43$ ng/ml it was 64,1 %; in patients with multiple tumor foci it was 83,6 % with $p185 < 5,7$ ng/ml and 30,0 % with $p185 \geq 5,7$ ng/ml.

Key words: urinary bladder cancer, survival, laboratory indices, biological fluids.

Для прогноза выживаемости пациентов, страдающих раком мочевого пузыря (РМП), важное значение имеют глубина инвазии, степень дифференцировки опухолевых клеток, поражение регионарных лимфатических узлов, наличие кар-

циномы in situ, размер и количество первичных новообразований, а также продолжительность безрецидивного периода [1, 7]. Однако отдаленные результаты лечения пациентов с опухолями, составляющими одну классификационную группу

(мышечно-инвазивный РМП или неммышечно-инвазивный РМП), существенно различаются [2]. Особенно это заметно при неммышечно-инвазивном раке мочевого пузыря, который не является гомогенной группой злокачественных новообразований, а включает: папиллярные новообразования, ограниченные слизистой оболочкой мочевого пузыря (T_a); опухоли, прорастающие в подслизистый слой (T_1); интраэпителиальные новообразования с низкой степенью дифференцировки [4, 8]. Кроме того, течение и прогноз заболевания во многом зависят от количества опухолевых очагов в мочевом пузыре [3]. Общая 5-летняя выживаемость пациентов, страдающих неммышечно-инвазивным РМП, по данным разных авторов, варьирует в пределах от 68 до 80 %, а частота рецидивов после трансуретральной резекции составляет 50–80 % [5, 6]. Поэтому в последние годы предпринимаются попытки выявить дополнительные прогностические факторы, которые позволили бы отличить опухоли с высоким риском прогрессирования и рецидивирования и своевременно применить дифференцированный лечебный подход.

Цель исследования – проанализировать взаимосвязь уровней лабораторных показателей в биологических жидкостях пациентов, страдающих неммышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, с выживаемостью и оценить их значение для прогноза заболевания.

Материал и методы

Материалом для исследования служили сыворотка и плазма крови, моча 549 пациентов (495 мужчин и 54 женщины) с диагнозом неммышечно-инвазивный рак мочевого пузыря. Возраст пациентов варьировал от 30 до 85 лет, большинство относилось к возрастной категории старше 60 лет. Диагноз РМП установлен на основании рентгенологических, эндоскопических, клинических методов исследования с обязательной морфологической верификацией. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от количества опухолевых очагов: I группа ($n=264$) – у пациентов имелась единичная опухоль мочевого пузыря, II группа ($n=285$) – множественные опухолевые очаги. У всех пациентов, обследованных современными лабораторными методами (иммуноферментным, иммунотурбидиметрическим, спектрофлуориметрическим), проводилось определение в биологических жидкостях концентрации опухолевых

маркеров, факторов роста, ангиогенеза, межклеточной адгезии и растворимых форм их рецепторов, факторов повреждения эндотелия, продуктов воспаления, окислительной модификации белков и липидов.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программного обеспечения R-statistica, версия 2.6.2. Для оценки прогностической значимости лабораторных показателей в зависимости от отдаленных результатов лечения рассчитаны значения общей выживаемости (ОВ), скорректированной (онкоспецифической) выживаемости (ОВК), безрецидивной выживаемости (БРВ), выживаемости до прогрессирования (ВДП) по методу Каплана–Майера. Для сравнения выживаемости в группах использовался лог-ранк тест, различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки влияния потенциальных факторов риска на выживаемость использовался регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса.

Результаты и обсуждение

Анализ широкого спектра лабораторных показателей (27 параметров) в биологических жидкостях пациентов, страдающих неммышечно-инвазивным РМП, показал, что информативными показателями для определения количества опухолевых очагов являются опухолевые маркеры: UBC (Urinary Bladder Cancer), TPS (Tissue Polypeptide Antigen Specific); растворимая форма рецептора эпидермального фактора роста p185, фактор межклеточной адгезии sICAM (Intercellular Adhesion Molecule) [3]. Проводился анализ взаимосвязи этих показателей с выживаемостью пациентов, страдающих РМП. Для определения влияния уровня лабораторных показателей на выживаемость формировались группы с использованием медианы (Me) каждого показателя ($< Me$ и $\geq Me$).

Общая 5-летняя выживаемость во всей анализируемой когорте больных составила $78,3 \pm 1,7 \%$, причем в группе пациентов с единичным опухолевым очагом – $79,6 \pm 2,5 \%$ (медиана наблюдения – 40,32 мес), в группе пациентов с множественными опухолевыми очагами – $74,5 \pm 2,6 \%$ (медиана наблюдения – 37,98 мес). Общая 5-летняя скорректированная выживаемость составила $87,0 \pm 1,4 \%$, $89,7 \pm 1,9 \%$, $83,6 \pm 2,2 \%$; 5-летняя безрецидивная выживаемость – $65,4 \pm 2,0 \%$, $78,5 \pm 2,5 \%$, $52,6 \pm 3,0 \%$ соответственно. Что касается уровня выживаемости до прогрессирования, она практически не

отличалась, составляя во всей группе $-96,9 \pm 0,7 \%$, в группе с единичным опухолевым очагом $-96,3 \pm 1,2 \%$, в группе с множественными опухолевыми очагами $-94,6 \pm 1,3 \%$. Таким образом, наличие множественных опухолевых очагов в мочевом пузыре является одним из неблагоприятных факторов прогноза для общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости.

При проведении однофакторного анализа выявлено, что уровень УВС оказывает влияние на все виды рассчитанных показателей выживаемости (табл. 1), кроме выживаемости до прогрессирования, как в группе пациентов с единичным опухолевым очагом в мочевом пузыре, так и у пациентов с множественными опухолевыми очагами.

Общая, скорректированная и безрецидивная выживаемость пациентов с единичным опухолевым очагом в мочевом пузыре при высоком уровне TPS значительно ниже, чем при уровне $TPS < 97,5$ МЕд/мл

($p_{\text{лог-ранк}} < 0,05$). У пациентов с множественными опухолевыми очагами уровень TPS в крови значимо повлиял только на безрецидивную выживаемость (табл. 2).

Выживаемость пациентов, страдающих РМП, в зависимости от уровня sICAM в сыворотке крови, представлена в табл. 3. Уровень sICAM оказывает существенное влияние на все виды рассчитанных показателей выживаемости, кроме выживаемости до прогрессирования.

Выживаемость пациентов, страдающих РМП, в зависимости от уровня p185 в сыворотке крови, представлена в табл. 4. У пациентов с высоким уровнем p185 ($\geq Me$) как в группе с единичным опухолевым очагом, так и в группе с множественными опухолевыми очагами выявлены достоверно более низкие уровни выживаемости ($p_{\text{лог-ранк}} < 0,05$).

Поскольку немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря обладает выраженной тенденцией к

Таблица 1

Показатели 5-летней выживаемости больных РМП в зависимости от уровня УВС в моче

Показатели выживаемости	I группа			II группа		
	$<18,5$ мкг/мл (n=131)	$\geq 18,5$ мкг/мл (n=133)	$p_{\text{лог-ранк}}$	$<23,7$ мкг/мл (n=142)	$\geq 23,7$ мкг/мл (n=143)	$p_{\text{лог-ранк}}$
ОВ	$89,9 \pm 2,6 \%$	$72,4 \pm 3,9 \%$	0,0100	$84,5 \pm 3,0 \%$	$65,1 \pm 4,0 \%$	0,0003
ОВК	$94,9 \pm 1,9 \%$	$84,2 \pm 3,2 \%$	0,0329	$93,0 \pm 2,2 \%$	$74,6 \pm 3,6 \%$	$<0,0001$
БРВ	$89,2 \pm 2,7 \%$	$69,7 \pm 4,0 \%$	0,0070	$57,9 \pm 4,1 \%$	$49,2 \pm 4,2 \%$	0,0133
ВДП	$97,6 \pm 1,4 \%$	$95,1 \pm 1,9 \%$	0,0551	$93,3 \pm 0,7 \%$	$96,0 \pm 1,6 \%$	0,0492

Таблица 2

5-летняя выживаемость больных РМП в зависимости от уровня TPS в сыворотке крови

Показатели выживаемости	I группа			II группа		
	$<97,5$ МЕд/мл (n=130)	$\geq 97,5$ МЕд/мл (n=132)	$p_{\text{лог-ранк}}$	$<101,0$ МЕд/мл (n=139)	$\geq 101,0$ МЕд/мл (n=146)	$p_{\text{лог-ранк}}$
ОВ	$89,3 \pm 2,7 \%$	$72,6 \pm 3,8 \%$	0,0303	$81,1 \pm 3,3 \%$	$68,8 \pm 3,8 \%$	0,2240
ОВК	$95,2 \pm 1,9 \%$	$83,7 \pm 3,2 \%$	0,0299	$89,4 \pm 2,6 \%$	$78,4 \pm 3,4 \%$	$<0,1028$
БРВ	$89,2 \pm 2,7 \%$	$68,8 \pm 4,0 \%$	0,0031	$64,1 \pm 4,1 \%$	$44,4 \pm 4,1 \%$	0,0485
ВДП	$96,7 \pm 1,6 \%$	$96,1 \pm 1,7 \%$	0,2471	$98,4 \pm 1,1 \%$	$97,1 \pm 1,4 \%$	0,6683

Таблица 3

5-летняя выживаемость больных РМП в зависимости от уровня sICAM в сыворотке крови

Показатели выживаемости	I группа			II группа		
	$<122,8$ нг/мл (n=129)	$\geq 122,8$ нг/мл (n=133)	$p_{\text{лог-ранк}}$	$<131,4$ нг/мл (n=140)	$\geq 131,4$ нг/мл (n=141)	$p_{\text{лог-ранк}}$
ОВ	$89,1 \pm 2,7 \%$	$72,1 \pm 3,9 \%$	0,0025	$87,1 \pm 2,8 \%$	$60,9 \pm 4,1 \%$	$<0,0001$
ОВК	$97,8 \pm 1,3 \%$	$81,2 \pm 3,4 \%$	0,0003	$94,9 \pm 1,9 \%$	$69,5 \pm 3,9 \%$	$<0,0001$
БРВ	$88,3 \pm 2,8 \%$	$70,6 \pm 4,0 \%$	0,0104	$67,9 \pm 3,9 \%$	$40,0 \pm 4,1 \%$	0,0024
ВДП	$97,4 \pm 1,4 \%$	$95,2 \pm 1,9 \%$	0,0468	$98,4 \pm 1,1 \%$	$96,9 \pm 1,5 \%$	0,2000

рецидивированию, одной из ключевых проблем при лечении данной категории пациентов является адекватная оценка риска развития рецидива. В этой связи был проведен многофакторный анализ влияния исследованных лабораторных показателей (p185, TPS, ICAM, UBC) на 5-летнюю безрецидивную выживаемость с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса (табл. 5, 6). При многофакторном анализе прогностическую значимость для безрецидивной выживаемости пациентов, страдающих немышечно-инвазивным РМП, сохранил только один показатель – растворимый рецептор эпидермального фактора роста p185 ($p < 0,05$).

В группе пациентов с единичным опухолевым очагом и уровнем p185 < 4,43 нг/мл за весь период наблюдения возникло 5 рецидивов, в итоге уровень безрецидивной выживаемости составил $89,0 \pm 2,8 \%$, тогда как в группе с p185 $\geq 4,43$ нг/мл воз-

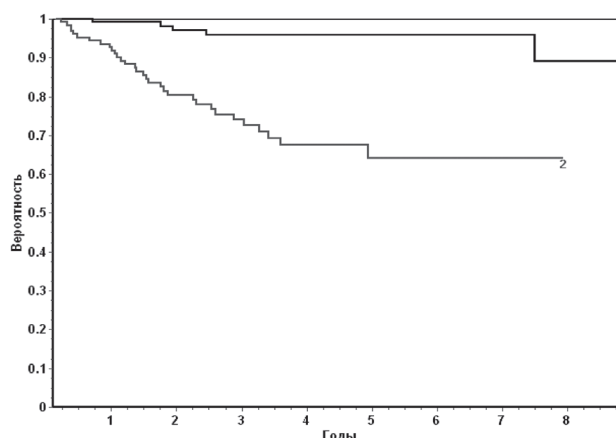


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость больных немышечно-инвазивным РМП с единичным опухолевым очагом в зависимости от уровня p185 в крови.
Примечание: 1. <4,43 нг/мл (n=125) – 5 рецидивов [$89,0 \pm 2,8 \%$];
2. $\geq 4,43$ нг/мл (n=128) – 32 рецидива [$64,1 \pm 4,2 \%$] ($p < 0,0001$)

Таблица 4

5-летняя выживаемость больных РМП в зависимости от уровня p185 в сыворотке крови

Показатели выживаемости	I группа			II группа		
	<4,43 нг/мл (n=125)	$\geq 4,43$ нг/мл (n=128)	p лог-ранк	<5,7 нг/мл (n=128)	$\geq 5,7$ нг/мл (n=134)	p лог-ранк
ОВ	$92,5 \pm 2,4 \%$	$67,2 \pm 4,2 \%$	<0,0001	$88,9 \pm 2,8 \%$	$63,2 \pm 4,2 \%$	0,001
ОВК	$98,7 \pm 1,0 \%$	$80,4 \pm 3,5 \%$	<0,0001	$97,1 \pm 1,5 \%$	$72,6 \pm 3,9 \%$	<0,0001
БРВ	$95,9 \pm 1,8 \%$	$64,1 \pm 4,2 \%$	<0,0001	$83,6 \pm 3,3 \%$	$30,0 \pm 3,9 \%$	<0,0001
ВДП	100,0 %	$91,7 \pm 2,4 \%$	0,0025	$99,2 \pm 0,1 \%$	$95,8 \pm 1,2 \%$	0,0473

Таблица 5

Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса для безрецидивной выживаемости больных РМП с единичным опухолевым очагом

Показатель	Пропорциональный риск	p
p185 < 4,43 / p185 $\geq 4,43$	3,15	0,0380
TPS < 97,5 / TPS $\geq 97,5$	1,94	0,0665
ICAM < 122,8 / ICAM $\geq 122,8$	1,50	0,2621
UBC < 18,5 / UBC $\geq 18,5$	1,45	0,3056

Таблица 6

Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса для безрецидивной выживаемости больных РМП с множественными опухолевыми очагами

Показатель	Пропорциональный риск	p
p185 < 5,7 / p185 $\geq 5,7$	3,18	<0,0001
UBC < 23,7 / UBC $\geq 23,7$	1,40	0,1022
ICAM < 131,5 / ICAM $\geq 131,5$	1,37	0,1373
TPS < 101,0 / TPS $\geq 101,0$	1,20	0,3723

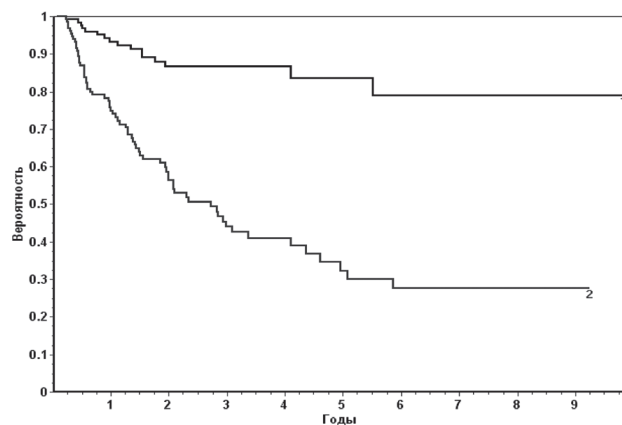


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость больных немышечно-инвазивным РМП с множественными опухолевыми очагами в зависимости от уровня p185 в крови.
Примечание: 1. $<5,7$ нг/мл ($n=128$) – 16 рецидивов [$78,9 \pm 3,6$ %];
2. $\geq 5,7$ нг/мл ($n=134$) – 69 рецидивов [$27,7 \pm 3,9$ %] ($p<0,0001$)

никло 32 рецидива и безрецидивная выживаемость составила $64,1 \pm 4,2$ % ($p<0,0001$) (рис. 1). Более выраженная зависимость безрецидивной выживаемости от уровня p185 в крови отмечена у пациентов с множественными опухолевыми очагами в мочевом пузыре (рис. 2). В группе больных с уровнем $p185<5,7$ нг/мл безрецидивная выживаемость составила $78,9 \pm 3,6$ % (16 рецидивов), у пациентов с уровнем $p185 \geq 5,7$ нг/мл (69 рецидивов) – $27,7 \pm 3,9$ % соответственно ($p<0,0001$).

Таким образом, при проведении лог-ранк теста установлена взаимосвязь уровней UBC, sICAM, TPS, p185 в биологических жидкостях с выживаемостью пациентов, страдающих раком мочевого пузыря ($p_{\text{лог-ранк}} < 0,05$). Содержание UBC в моче и sICAM в сыворотке крови влияет на общую, скорректированную, безрецидивную выживаемость пациентов РМП как с единичным опухолевым очагом, так и с множественными опухолевыми

очагами. Уровень TPS в крови оказывает влияние на те же показатели выживаемости, но только у больных с единичным опухолевым очагом. Уровень p185 в крови значимо влияет на все виды рассчитанной выживаемости пациентов, страдающих немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Многофакторный анализ с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса выявил, что высокий уровень p185 в крови является неблагоприятным фактором прогноза безрецидивной выживаемости: при концентрации $p185<4,43$ нг/мл 5-летняя безрецидивная выживаемость пациентов с единичным опухолевым очагом в мочевом пузыре составила 95,9 %, при $p185 \geq 4,43$ нг/мл – 64,1 %; у пациентов с множественными опухолевыми очагами при $p185<5,7$ нг/мл – 83,6 %, при $p185 \geq 5,7$ нг/мл – 30,0 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аль-Шукри С.Х., Корнеев И.А. Общие принципы лечения больных раком мочевого пузыря. Значение клинических, гистологических и биологических факторов прогноза для выбора метода лечения // Практическая онкология. 2003. Т. 4, № 4. С. 204–213.
2. Гуменецкая Ю.В., Попов А.М., Карякин О.Б. и др. Результаты комбинированного лечения (трансуретральной резекции опухоли с последующей дистанционной лучевой терапией) у больных мышечноинвазивным раком мочевого пузыря // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 2 (50). С. 6–10.
3. Державец Л.А. Значимость лабораторных показателей для определения количества опухолевых очагов у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря // Современные технологии в медицине. 2012. № 3. С. 36–40.
4. Троянов А.В. Диагностика и прогнозирование рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря при помощи клинических методов и FISH-анализа // Онкоурология. 2012. № 3. С. 43–50.
5. Халмурзаев О.А., Матвеев В.Б., Петерсон С.Б. и др. Влияние повторной трансуретральной резекции на частоту рецидивов у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря // Онкоурология. 2012. № 2. С. 66–71.
6. Dalbagni G. Bladder cancer: Restaging TUR reduces recurrence and progression risk // Nat. Rev. Urol. 2010. Vol. 12 (7). P. 649–650.
7. Hall C., Chang S., Dalbagni G. et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1 and Tis): 2007 update // J. Urol. 2007. Vol. 178. P. 2314–2330.
8. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch.E. TNM classification of malignant tumors, 7th ed. Wiley-Blackwell, Oxford, 2009. P. 310.

Поступила 24.04.13